
Neue Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten zur Prophylaxe und Therapie von Glucocorticoid-bedingtem Hypogonadismus, von sexuellen Dysfunktionen und/oder Infertilität



Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Glucocorticoid-bedingtem Hypogonadismus, von sexuellen Dysfunktionen und/oder Infertilität.

Unter einem "Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten" werden im Sinne der vorliegenden Erfindung Pharmaka verstanden, die die Wirkung Glucocorticoiden durch eine bessere und selektivere Bindung an die Glucocorticoid-Rezeptoren kompetitiv hemmen.

Es ist bekannt, dass unter zunehmendem Alter und physischem und/oder psychischem Stress und im menschlichen Organismus der Corticoidspiegel gegenüber dem Sexual-hormonspiegel erhöht ist und auch exogene Faktoren, wie Drogen und Alkoholmissbrauch, beim Mann zu sexuellen Dysfunktionen und Hypogonadismus führen können. Diese Krankheiten entstehen durch eine verminderte endogene Produktion von Androgenen, insbesondere durch eine verminderte Produktion von Testosteron im Hoden und durch eine „corticoidbedingte“ Steigerung des Abbaus von Testosteron. Ferner erfolgt über die Suppression der Hypophyse eine verminderte Ausschüttung von ACTH und damit sekundär auch eine verminderte Produktion von adrenalen Androgen (Hatz, H.J. Glucocorticoide, S. 231, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1998).

Es wurden verschiedene Versuche unternommen, vorstehende Erkrankungen zu behandeln. Die dabei eingesetzten Arzneimittel sind bezüglich der Wirksamkeit, der Selektivität und der dabei zu beobachtenden Nebenwirkungen nur bedingt geeignet.

Als Glucocorticoid-Rezeptorantagonist wurde im EP 0057117 beispielweise die Verbindung 11 β -(4-Dimethylamino)phenyl-17 β -hydroxy-17 α -propin-1-yl-esta-4,9-dien-3-on RU 38486 beschrieben, die nahezu gleich stark an den Progesteron- und Glucocorticoid-rezeptor bindet

und gegenwärtig therapeutisch zum Abbruch einer Schwangerschaft in der frühen Phase zugelassen wurde (Moguilewsky, M. Philibert, D. in Baulieu, E.-E ; Segal, S. J. (Eds): The antiprogestin steroid 11 β -(4-Dimethylamino)phenyl-17 β -hydroxy-17 α -propin-1-yl-estra-4,9-dien-3-on
5 (RU 38486) and human fertility control, p. 87, Plenum Press, New York, London 1985) oder zur Behandlung des Cushing-Syndroms eingesetzt wird [Nieman, L.K. Chrousos, G.P. Kellner, C.K. Spitz, I.M. Nisula, B.C. et.al. J. Clin. Endocr. Metab. 61, 536 (1985)]. In der Anmeldung WO
10 95/04536 (Peeters, B.) wird die Anwendung von Antiglucocorticoiden für die Behandlung von Angststörungen beschrieben.
Gebhard. R. beschreibt in den Patenten EP 0 683 172 A1 und EP 0 793 541 A1 sowie in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 7, 2229 – 2234 (1997) eine Reihe von 11,21-Bisphenyl-19-norpregnanen zur Behandlung von bestimmten Glucocorticoid bedingten Erkrankungen wie
15 Cushing Syndrom, Diabetes, Glaukom, Depression, Artheriosklerose, Adipositas, Bluthochdruck, Schlafstörungen und Osteoporose. In der Patentschrift WO 01/47859 werden nichtsteroidale Verbindungen als hochselektive Glucocorticoidrezeptor Antagonisten in der Leber zur Behandlung des Diabetes beschrieben.
Bisher ist mit Ausnahme von 11 β -(4-Dimethylamino)phenyl-17 β -hydroxy-17 α -propin-1-yl-estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486), einer sehr stark aber wenig selektiv bindenden Substanz, keine Verbindung als
20 Antiglucocorticoid für die Therapie entwickelt worden. Eine Verbindung (ORG 34 517) befindet sich zur Zeit in der Untersuchung Klinik Phase II / III für die Indikation Depression. [PharmaBusiness 51, 152 (2002)].
25

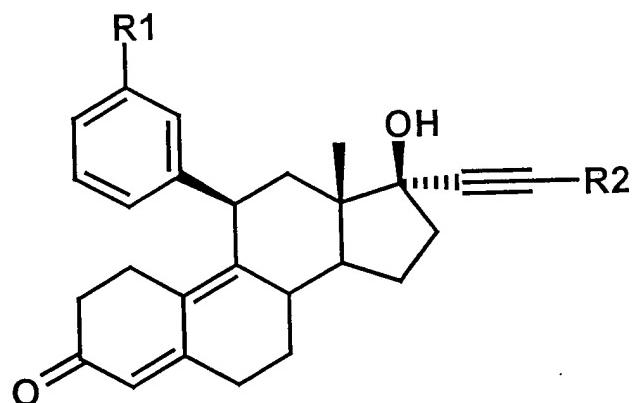
Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, eine verminderte Androgen-Produktion zu kompensieren, und die durch einen entsprechenden endogenen Glucocorticoidüberschuss verursachten Erkrankungen zu behandeln oder diesen vorzubeugen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es ferner, entsprechende Verbindungen bereit zustellen, die in effektiver Art und Weise zur Behandlung und/oder zur Vorbeugung von Erkrankungen eingesetzt werden können,

die durch einen Cortisolüberschuss zu einer verminderten Androgenproduktion geführt haben.

- Erfindungsgemäß wird vorgenannte Aufgabe durch Verwendung von
- 5 Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten mit einer relativen Bindungsaffinität für die Glucocorticoid-Rezeptorbindung zwischen 85 % und 155 % zu Dexamethason und mit einer relativen Bindungsaffinität für die Progesteron-Rezeptorbindung zwischen 1 % und 11 % zu Progesteron oder einer zwischen 14fachen und 150fachen Dissoziation zwischen beider
- 10 den Rezeptortypen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Glucocorticoid-bedingtem Hypogonadismus, von sexuellen Dysfunktionen und/oder Infertilität, gelöst.

- Zum anderen wird die Aufgabe 11 β -substituierte Steroide als Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten der allgemeinen Formel I



- wobei R₁ eine Alkyl-, oder Alkoxygruppe und R₂ ein tert. Butyl , sec. Propylalkohol, sec Propylether oder einen substituierten Phenylring darstellt, gelöst.

Vorteilhafter Weise ist dabei, der 11 β -Phenylring ist in m-Stellung substituiert und enthält keine Ringverbindung zu einer anderen Position.

Besonders vorteilhaft erweist es sich, dass der m-Substituent ein Methyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe darstellt.

- Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung besteht darin, dass R₂ ein tert-5
ärer Butylrest, sekundärer Propylalkohol, sekundärer Propylether oder
ein substituierter Phenylring ist.

Bevorzugte Verbindungen zur Behandlung oder Vorbeugung von Gluco-10
corticoid-bedingtem Hypogonadismus, von sexuellen Dysfunktionen
und/oder Infertilität, deren spezielle und detaillierte Herstellung bisher
nicht beschrieben ist, sind:

- 21-tert-Butyl-17-hydroxy-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-17α-pregna-
4,9-dien-20-in-3-on,
Methyl-4-{17-hydroxy-11β-[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17α-
15 pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}benzoat,
3-{17-Hydroxy-11β-[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9-
dien-20-in-21-yl}benzaldehyd,
4-{17-Hydroxy-11β-[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9-
dien-20-in-21-yl}phenylacetat,
20 17-Hydroxy-11β-[3-(methoxy)phenyl]-21-(4-pyrrolyl)phenyl-19-nor-17α-
pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
17-Hydroxy-21-(4-hydroxyphenyl)-11β-[3-(methoxy)phenyl]-19-nor-17α-
pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
17-Hydroxy-21-(4-mesylphenyl)-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-17α-
25 pregra-4,9-dien-20-in-3-on,
21-tert-Butyl-17-hydroxy-11β-(3-ethoxyphenyl)-19-nor-17α-pregna-4,9-
dien-20-in-3-on,
21-(4-tert-Butylphenyl)-17-hydroxy-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-17α-
pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
30 Ethyl(E)-3-[17-hydroxy-11β-(3-methoxyphenyl)-3-oxo-19-nor-17α-
pregna-4,9-dien-20-in-21-yl]isocrotonat,
21-(3,5-Difluorphenyl)-17-hydroxy-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-17α-
pregna-4,9-dien-20-in-3-on,

- 21-(2-Trifluorphenyl)-17-hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
21-(3,5-Dimethylphenyl)-17-hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
5 4-{17-Hydroxy-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}phenylsulfamat,
17-Hydroxy-21-(1-hydroxy-1-methylethyl)-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
10 3-(17-Hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-11 β -yl)benzaldehyd,
(E)-3-[17-Hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-21-yl]-benzaldehyd oxim,
17-Hydroxy-21-(1-methoxy-1-methylethyl)-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
15 17-Hydroxy-21-(4-mesylphenyl)-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on
17-Hydroxy-21-(4-mesyloxyphenyl)-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on
4-{17-Hydroxy-11 β -[3-(methylphenyl)]-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}phenylaminoacetat .

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung besteht in der Verwendung von 11 β -substituierten Steroiden als Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Glucocorticoid-bedingtem Hypogonadismus, von sexuellen Dysfunktionen und/oder Infertilität.

Die Testung der Wirksamkeit von Glucocorticoid Antagonisten erfolgt beispielsweise, indem eine zu testende Verbindung zusammen mit einem Glucocorticoid in einem Testsystem für Glucocorticoid-Rezeptoren inkubiert und geprüft werden, ob in diesem Testsystem die durch Glucocorticoide vermittelte Wirkung in Anwesenheit des Antagonisten vermindert wird. An Leydig Zellen kann nachgewiesen werden, dass die Glucocorticoid-induzierte Suppression der Testosteronbiosynthese

durch Glucocorticoid-Antagonisten reduziert oder völlig aufgehoben werden kann.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Erkenntnis, dass bei Verabreichung von speziellen Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten die Androgen-Produktion, die vorher durch Glucocorticoid-Überschuss vermindert war, wieder erhöht wird und sich normalisiert. Werden beispielsweise Leydig-Zellen (Zellen aus den Hoden, die männliche Geschlechtshormone produzieren) mit humanem Choriongonadotropin (hCG) stimuliert, erfolgt ein Anstieg der Testosteron-Produktion dieser Zellen. Werden nun die Zellen mit hCG und einem sehr starken Glucocorticoid, z.B. Dexamethason inkubiert, ist eine signifikante Verminderung der Testosteron-Produktion zu beobachten. Es wurde nun gefunden, dass der Verminderung der Testosteron-Produktion durch das Glucocorticoid Dexamethason in einem solchen Experiment gegengesteuert werden kann, wenn Dexamethason zusammen mit einem Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten gegeben wird. Dieser Effekt wird nicht nur bei isolierten Leydig-Zellen beobachtet, sondern auch bei Versuchstieren.

Altersbedingte oder durch Stress bedingte erhöhte Glucocorticoid-Blutspiegel verursachen bei Versuchstieren eine Hemmung der endokrinen sekretorischen Aktivität der männlichen Gonaden, die durch erniedrigte Serum-Testosteronspiegel dokumentiert wird. Gleichzeitig wird eine Hemmung (Verminderung) der männlichen Sexualaktivität beobachtet. Diese Symptome sind unter anderem für den Hypogonadismus charakteristisch und werden aber auch bei anderen Krankheitsbildern beobachtet, wie beispielsweise Stress, insbesondere chronischem Stress.

Die neuen Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten binden hoch selektiv an den Glucocorticoid-Rezeptor und verdrängen dabei den natürlichen (endogenen) Liganden der Glucocorticoid-Rezeptoren, die Glucocorticoide, vom Rezeptor, ohne selbst eine glucocorticoide Wirkung hervorzurufen. Es findet eine selektive Antagonisierung des Glucocorticoid-

Rezeptors statt, der die Signalübertragung über diesen Rezeptor vermindert bzw. auch weitgehend verhindert.

Diese Reduzierung oder Verhinderung der Besetzung der Glucocorticoid-Rezeptoren durch Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten ist besonders bei erhöhtem Glucocorticoidspiegel sinnvoll. Ein solcher erhöhter Glucocorticoidspiegel kann beispielsweise hervorgerufen werden durch (1) Altern, (2) pathologische Erhöhung der sekretorischen Aktivität der Nebennierenrinde, (3) physischen oder psychischen Stress, und (4) Alkohol - und Drogenmissbrauch und – Entzug.

Aussagen zur antiglucocortikoiden Wirkung der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen werden nach Tabelle 1 über die Messung der Glucocorticoid-Rezeptor-Bindung und der Progesteron-Rezeptorbindung getroffen. Als Vergleich zu den erfindungsgemäßen Systemen dient 11 β -(4-Dimethylamino)phenyl-17 β -hydroxy-17 α -propin-1-yl-estra-4,9-dien-3-on (RU 38486), Dexamethason und Progesteron, ebenfalls in Tabelle 1 dargestellt und mit (x) gekennzeichnet.

20 **Tabelle 1:**

Bindung zum Progesteronrezeptor und zum Glucocorticoidrezeptor ausgewählter Verbindungen - Relative Bindungsaffinitäten (RBA-Werte) in [%]

Beispiel	Relative Bindungsaffinität zum Progesteronrezeptor [%]	Relative Bindungsaffinität zum Glucocorticoidrezeptor [%]
Progesteron (x)	100	100
Dexamethason (x)		85
Beispiel 1	3.4	159
Beispiel 3	4.3	98
Beispiel 4	2.8	57
Beispiel 5	3.4	109
Beispiel 6	2.9	155
Beispiel 7	1.0	148
Beispiel 10	10.4	683
RU 38486 (x)	504	

- Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen signifikant besser dissoziiert sind, d.h. sie binden gut am Glucocorticoid-Rezeptor und greifen den Progesteronrezeptor nur gering an im Vergleich zu 11 β -(4-Dimethylamino)phenyl-17 β -hydroxy-17 α -propin-1-yl-estra-4,9-dien-3-on (RU 38486), der sehr stark aber wenig selektiv wirkenden Substanz. Damit können sie potentiell zur Behandlung von Glucocorticoidbedingtem Hypogonadismus, sexueller Dysfunktion oder Infertilität eingesetzt werden.
- Die für die erfindungsgemäße Verwendung eingesetzten Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten binden signifikant schwächer an andere Steroidrezeptoren. Dabei bedeutet signifikant schwächer, dass die Bindung an andere Steroid-Rezeptoren praktisch nicht zu Wirkungen führt. Beispiele anderer Steroid-Rezeptoren sind die Mineralcorticoid-Rezeptoren, Östrogen-Rezeptoren, Progesteron-Rezeptoren und Androgen-Rezeptoren. Durch diese hohe Selektivität der erfindungsgemäß verwendeten Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten wird erreicht, dass die erfindungsgemäß gewünschten Wirkungen gegenüber Nebenwirkungen als Resultat der Interaktion mit anderen Kernrezeptoren besonders deutlich ausgeprägt sind.

Zur erfindungsgemäßen Verwendung können die Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten enteral oder parenteral, für Menschen insbesondere in einer Dosis von 0,01-100 mg pro kg Körpergewicht verabreicht werden. Der Glucocorticoid-Rezeptorantagonist kann zusammen mit pharmazeutisch geeigneten Hilfsmitteln verabreicht werden. Der Glucocorticoid-Rezeptorantagonist kann in eine feste Dosiseinheit verpresst sein, beispielsweise eine Tablette, oder in anderer Weise formuliert vorliegen, z.B. als Kapseln oder Suppositorien.

Durch Verwendung von pharmazeutisch verträglichen Flüssigkeiten können die Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten auch in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, als Injektionspräparate, Tropfen, Sprays, Pflaster oder in inhalierbarer Form hergerichtet sein. Arzneimittel zur erfindungsgemäßen Verwendung können weiterhin Additive, wie Füllstoffe, Farbstoffe und polymere Binder enthalten. Dabei kann

grundätzlich jedes pharmazeutisch verträgliche Additiv verwendet werden, das mit der Funktion der erfindungsgemäß verwendeten Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten nicht negativ interferiert. Geeignete Träger, mit der der Glucocorticoid-Rezeptorantagonist verabreicht werden kann, umfassen Laktose, Stärke, Zellulosederivate und Gemische davon.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung und die physikalischen Eigenschaften der speziellen Antiglucocorticoide zur Behandlung oder Vorbeugung des glucocorticoidbedingten Hypogonadismus.

Beispiel 1

21-tert-Butyl-17-hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on

15

Stufe A:

Man addiert bei -78 °C *n*-Butyllithium (22 ml, 1.6 M in Hexan) zu 3,3-Dimethyl-1-butin (5 g, 61 mmol) in THF (abs.) und röhrt 30 min bei -78 °C. Danach gibt man 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17-on (2.5 g, 7.9 mmol) zu, röhrt 15 min bei -78 °C und lässt über Nacht auf Raumtemperatur (Rt.) kommen. Man tropft wässrige NH₄Cl-Lösung (10%ig, 110 ml) zu und extrahiert mit EtOAc (2 x 100 ml). Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen i. Vak. erhält man einen weißen Schaum, der in Dichlormethan (50 ml) gelöst wird. Nach Zugabe von Pyridin (0.6 ml), Hexafluoracetone Sesquihydrat (0.7 ml) und wässriger Wasserstoffperoxidlösung (50%ig, 6 ml) röhrt man 5.5 h bei Rt.. Danach gibt man wässrige NaHCO₃-Lösung (5%ig, 100 ml) zu, trennt die organische Phase ab und wäscht mit NaHCO₃-Lösung (5%ig), gesättigter wässriger Natriumsulfatlösung, Wasser und Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. erhält man ein Rohprodukt (3.47 g, weißer Schaum) an 21-tert-Butyl-3,3-dimethoxy-5,10-epoxy-19-nor-17 α -pregn-9(11)-en-20-in-17-ol (als 5,10- α,β -Diastereomeren-Gemisch). ¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400

MHz): 5.82 – 5.84 (m, 0.2H, 11-H, 5 β ,10 β -Epoxy-Verbindung); 6.05 – 6.06 (m, 0.8H, 11-H, 5 α ,10 α -Epoxy-Verbindung).

Stufe B:

- 5 Man gibt Dibromethan (0.1 ml) zu Magnesium (369 mg) in THF (abs., 10 ml), röhrt bis zur beginnenden Erwärmung und tropft innerhalb von 5 min bei einer Temperatur von 25 °C – 35 °C 3-Bromanisol (1.8 ml) in THF (18 ml) zu. Danach wird 45 min bei Rt. gerührt, auf –35 °C abgekühlt und Kupfer-(I)-chlorid (77 mg) zugegeben. Nach 7 min tropft man innerhalb von 10 min das Diastereomerengemisch (1.24 g) aus der Stufe A gelöst in THF (10 ml) zu, röhrt 30 min bei –35 °C und 3 h bei Rt.. Man tropft wässrige NH₄Cl-Lösung (5%ig, 20 ml) zu, extrahiert mit EtOAc, wäscht die org. Phase mit wässriger NH₄Cl-Lösung (5%ig), Wasser und wässriger Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird i. Vak. eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält einen weißen Schaum an 21-tert-Butyl-3,3-dimethoxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregn-9-en-20-in-5 α ,17-diol als Rohprodukt (885 mg).

20 Stufe C:

- 21-tert-Butyl-3,3-dimethoxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregn-9-en-20-in-5 α ,17-diol (885 mg) wird in Aceton (30 ml) gelöst. Nach Zufügung von *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (39 mg) röhrt man 1 h bei Rt.. Danach wird mit Et₂O verdünnt und zweimal mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung sowie mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Das Hauptprodukt wird zweimal aus Aceton/Cyclohexan umkristallisiert . Man erhält 21-tert-Butyl-17-hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on (468 mg) als weißen Feststoff. ¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.54 (s, 3H, 18-H), 1.24 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, 11 α -H), 5.77 (s, 1H, 4-H), 6.68 – 6.79 (m, 3H, arom. CH), 7.18 (t, 1H, 7.8 Hz, arom. CH); LC-MS: m/z = 459 [M + H⁺].

Beispiel 2

Methyl-4-{17-hydroxy-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}benzoat

5

Stufe A:

Zu 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17-on (20 g, 63 mmol) in absoluten THF (600 ml) wird bei -60 °C zügig eine Ethinylmagnesiumbromid-Lösung (948 ml, 0.5 M, 474 mmol) zugetropft, 1 h bei -60°C und 4 h bei Rt. gerührt. Man tropft wässrige NH₄Cl-Lösung (10%ig, 500 ml) zu, trennt die org. Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 mal 200 ml) und wäscht die vereinigten org. Phasen zweimal mit wässriger NH₄Cl-Lösung (10%ig). Nach Trocknen über Natriumsulfat erhält man 29.7 g eines Rohproduktes an 3,3-Dimethoxy-19-nor-17 α -pregna-5(10),9(11)-dien-20-in-17-ol.

Stufe B:

Das Rohprodukt 3,3-Dimethoxy-19-nor-17 α -pregna-5(10),9(11)-dien-20-in-17-ol (10 g) wird wie in Beispiel 1 beschrieben in Dichlormethan (100 ml) mit Pyridin (1.4 ml), Hexafluoraceton-Sesquihydrat (1.25 ml) sowie wässriger Wasserstoffperoxidlösung (50%ig, 12.5 ml) epoxidiert. Nach Aufarbeitung erhält man 3,3-Dimethoxy-5,10-epoxy-19-nor-17 α -pregn-9(11)-en-20-in-17-ol (5 α ,10 α /5 β 10 β -Epoxygemisch) als einen gelben Rückstand (12.6 g).

25

Stufe C:

3,3-Dimethoxy-5,10-epoxy-19-nor-17 α -pregn-9(11)-en-20-in-17-ol wird wie in Beispiel 1 beschrieben, mit 3-Anisolmagnesiumbromid und Kupfer-(I)-chlorid in THF umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc 3:1) wird aus EtOAc/*t*-Butylmethylether umkristallisiert. Man erhält 3,3-Dimethoxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregn-9-en-20-in-5 α ,17-diol (3.4 g) als weißen Feststoff.

Schmp. 202 bis 203 °C.

$$\alpha_D = -49^\circ (\text{CHCl}_3)$$

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.56 (s, 3H, 18-H), 2.63 (s, 1H, C≡CH), 3.49 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.78 (s, 3H, PhOMe), 4.41 (d, 1H, J = 6.8 Hz, 11α-H), 6.68 – 6.80 (m, 3H, arom. CH), 7.19 (t, 1H, 8.0 Hz, arom. CH).

5 LC-MS: m/z = 467 [M + H⁺]

Stufe D:

10 3,3-Dimethoxy-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-17α-pregn-9-en-20-in-5α,17-diol (2.8 g) wird wie in Beispiel 1 mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in Aceton umgesetzt. Man erhält 17-Hydroxy-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-20-in-3-on (1.9 g) als weißen Feststoff.

Schmp. 131 bis 133 °C (Aceton)

15 $\alpha_D = 67^\circ (\text{CHCl}_3)$

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.56 (s, 3H, 18-H), 2.63 (s, 1H, C≡CH), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.41 (d, 1H, J = 6.8 Hz, 11α-H), 5.76 (s, 1H, 4-H), 6.68 – 6.79 (m, 3H, arom. CH), 7.19 (t, 1H, 8.0 Hz, arom. CH).

LC-MS: m/z = 403 [M + H⁺].

20

Stufe E:

Unter Inertgas und Rührung wird eine Lösung aus THF (1 ml) und Triethylamin (5 ml), nacheinander mit Palladiumacetat (11 mg) und Triphenylphosphin (20 mg) versetzt und nach 10 min gibt man Kupfer-Triphenylphosphin (20 mg) zu. Nach weiteren 20 min werden 4-
25 (I)-iodid (21 mg) zu. Nach weiteren 20 min werden 4-Iodbenzoësäuremethylester (300 mg) und 17-Hydroxy-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-20-in-3-on (425 mg, 1.06 mmol) zugegeben. Es wird 2 h bei +50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT. setzt man wässrige gesättigte NH₄Cl-Lösung (20 ml) und EtOAc (20 ml) zu. Man trennt die org. Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc, wäscht die vereinigten org. Phasen zweimal mit wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat engt man i. Vak. ein und reinigt säulenchromatografisch mit Natriumsulfat.

tographisch an Kieselgel. Nach Kristallisation aus Toluol/Et₂O erhält man einen weißen Feststoff (395 mg).

Schmelzpunkt : 120 - 123 °C (Toluol/Et₂O)

- 1H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.62 (3H, 18-H), 3.79 (s, 3H, OMe),
 5 3.92 (s, 3H, COOMe), 4.43 (d, 1H, J = 5.8 Hz, 11α-H), 5.76 (s, 1H, 4-H), 6.68 – 6.80 (m, 3H, arom. CH), 7.20 (t, 1H, 8.2 Hz, arom. CH), 7.49 – 7.52 (m, 2H, arom. CH), 7.97 – 8.00 (m, 2H, arom. CH); LC-MS: m/z = 537 [M + H⁺].

10 Beispiel 3

3-{17-Hydroxy-11 beta-[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17alpha-pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}benzaldehyd

- 15 Analog Beispiel 2, Stufe E wird 17-Hydroxy-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-20-in-3-on (120 mg, 0.30 mmol) nach Sona-gashira mit 3-Brombenzaldehyd unter einer Argonatmosphäre in einem Ultraschallbad bei Rt. umgesetzt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel ergibt einen schwach gelblichen Schaum (85 mg).
 20 1H-NMR (siehe Bsp.2)): 0.62 (3H, 18-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.43 (d, 1H, 11α-H), 5.76 (s, 1H, 4-H), 6.7 – 6.8 (m, 3H, arom. CH), 7.2 (m, 1H, arom. CH), 7.51 – 7.53 (m, 1H, arom. CH), 7.69 – 7.71 (m, 1H, arom. CH), 7.82 – 7.83 (m, 1H, arom. CH), 7.96 – 7.97 (m, 1H, arom. CH),
 25 10.0 (s, 1H, -CHO)
 LC-MS: m/z = 507 [M + H⁺].

Beispiel 4

- 30 4-{17-Hydroxy-11β-[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}phenylacetat

Analog zum Beispiel 2 / Stufe E wird 17-Hydroxy-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-20-in-3-on (403 mg, 1.0

mmol) mit 4-Iodphenylacetat (273 mg, 1.04 mmol), Palladiumacetat (11 mg), Triphenylphosphin (26 mg) und Kupfer-(I)-iodid (19 mg) in THF (abs., 10 ml) und Triethylamin (10 ml) innerhalb von 45 min bei Rt. umgesetzt. Man erhält nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer

5 Reinigung an Kieselgel einen weißen Feststoff (373 mg).

¹H-NMR (siehe Bsp.2): 0.61 (3H, 18-H), 2.30 (s, 3H, OAc), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H, 11 α -H), 5.76 (s, 1H, 4-H), 6.69 – 6.80 (m, 3H, arom. CH), 7.04 – 7.07 (m, 2H, arom. CH), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H, arom. CH), 7.44 – 7.47 (m, 2H, arom. CH)

10 LC-MS: m/z = 537 [M + H⁺]..

Beispiel 5

17-Hydroxy-11 beta-[3-(methoxy)phenyl]-21-(4-pyrrolyl)phenyl-19-nor-

15 17 alpha-pregna-4,9-dien-20-in-3-on

Analog zum Beispiel 2 / Stufe E wird 17-Hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on (300 mg, 0.75 mmol) mit 4-Iodphenylpyrrol (261 mg, 0.97 mmol), Palladiumacetat (17 mg), Triphenylphosphin (39 mg) und Kupfer-(I)-iodid (28 mg) in THF (abs., 2 ml) und Triethylamin (8 ml) innerhalb von 60 min bei Rt. im Ultraschallbad umgesetzt. Man erhält nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung einen weißen Feststoff (338 mg).

20 ¹H-NMR (CDCl₃, ausgewählte Daten): 0.62 (3H, 18-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.43 (d, 1H, 11 α -H), 5.76 (s, 1H, 4-H), 6.35 – 6.36 (m, 2H, arom. CH), 6.69 – 6.81 (m, 3H, arom. CH), 7.2 (m, 1H, arom. CH), 7.15 – 7.16 (m, 2H, arom. CH), 7.2 (m, 1H, arom. CH), 7.33 – 7.36 (m, 2H, arom. CH), 7.49 – 7.51 (m, 2H, arom. CH).

25 LC-MS: m/z = 544 [M + H⁺].

30

Beispiel 6

17-Hydroxy-21-(4-hydroxyphenyl)-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on

Eine Lösung aus 4-{17-Hydroxy-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}phenylacetat (215 mg, 0.4 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (312 mg, 3.7 mmol) in Methanol (15 ml) wird
 5 bei Rt. bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel und Kristallisation aus Methanol gereinigt.
 (Ausbeute: 114 mg),
 Schmelzpunkt: 213 - 214°C (Methanol).
 10 $^1\text{H-NMR}$ (siehe Bsp. 2): 0.60 (3H, 18-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H, 11 α -H), 5.79 (s, 1H, 4-H), 6.69 – 6.80 (m, 5H, arom. CH), 7.08 (s, 1H, arom. C-OH), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H, arom. CH), 7.29 – 7.31 (m, 2H, arom. CH)
 LC-MS: m/z = 495 [M + H $^+$].

15

Beispiel 7

17-Hydroxy-21-(4-mesylphenyl)-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-
 20 3-on
 Analog Beispiel 2 (Stufe E) wird 17-Hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on (550 mg) nach Sonagashira mit 4-Bromphenylmethylsulfon umgesetzt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt.
 25 Man erhält 225 mg 17-Hydroxy-21-(4-mesylphenyl)-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on als ein amorphes Produkt.
 $\alpha_D = -48^\circ$ (CHCl₃)
 30 $^1\text{H-NMR}$ (siehe Bsp. 2): 0.62 (s, 3H, 18-H), 2.43 (s, 1H, OH), 3.05 (s, 3H, SCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (d, 1H, J = 4.0 Hz, 11 α -H), 5.76 (s, 1H, 4-H), 6.70 – 6.79 (m, 3H, arom. CH), 7.21 (t, 1H, 8.0 Hz, arom. CH), 7, 62 und 7,89 (2d, je 2H, CH arom.)
 LC-MS: m/z = 557 [M + H $^+$].

Beispiel 8

17-Hydroxy-21-(4-mesylphenyl)-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -
 5 pregna-4,9-dien-20-in-
 3-on

Analog Beispiel 2 (Stufe E) wird 17-Hydroxy-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on (837 mg) nach Sonagashira mit 4-Bromphenylmethylsulfon umgesetzt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt.

Man erhält 283 mg 17-Hydroxy-21-(4-mesylphenyl)-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on als ein amorphes Produkt.

- 15 $\alpha_D = -55^\circ$ (CHCl_3)
 $^1\text{H-NMR}$ (siehe Bsp. 2): 0.60 (s, 3H, 18-H), 2,33 (s, 3H, PhCH_3), 2,43 (s, 1H, OH), 3.05 (s, 3H, SCH_3), 4.42 (breites s, 1H, 11 α -H), 5.77 (s, 1H, 4-H), 6.93 – 7.17 (m, 3H, arom. CH), 7, 63 und 7,89 (2d, je 2H, CH arom.)
 20 LC-MS: m/z = 540 [$M + \text{H}^+$].

Beispiel 9

17-Hydroxy-21-(4-mesyloxyphenyl)-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -
 25 pregna-4,9-dien-20-in-3-on

Analog Beispiel 2 (Stufe E) wird 17-Hydroxy-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on (128 mg) nach Sonagashira mit 4-Bromphenolmesylat umgesetzt und das Rohprodukt durch präparative Schichtchromatographie gereinigt.

- 30 Man erhält 73 mg 17-Hydroxy-21-(4-mesyloxyphenyl)-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on als ein amorphes Produkt.
 $\alpha_D = -35^\circ$ (CHCl_3)

¹H-NMR (siehe Bsp. 2): 0.59 (s, 3H, 18-H), 2.32 (s, 3H, PhCH₃), 3.16 (s, 3H, SCH₃), 4.42 (d, 1H, J = 4.8 Hz, 11α-H), 5.77 (s, 1H, 4-H), 6.94 – 7.17 (m, 3H, arom. CH), 7.25 und 7.49 (2d, je 2H, CH arom.)
 LC-MS: m/z = 556 [M + H⁺].

5

Beispiel 10

3-E-[17-Hydroxy-11β-(3-methoxyphenyl)-19-nor-3-oxo-17α-pregna-4,9-dien-20-in-21-yl]

10 benzaldehyd oxim

3-{17-Hydroxy-11beta-[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17alpha-pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}benzaldehyd (200 mg) in Pyridin (5 ml) wird mit Hydroxylaminhydrochlorid (24.7 mg) 50 min bei Rt. gerührt. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und reinigt an Kieselgel. Man erhält nach Kristallisation aus Diethylether das Produkt als Feststoff (103 mg).

Schmelzpunkt: 224 - 226°C (Diethylether)

15 ¹H-NMR (siehe Bsp. 2): 0.62 (s, 3H, 18-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.43 (d, 1H, J = 4.8 Hz, 11α-H), 5.78 (s, 1H, 4-H), 6.93 – 6.81 (m, 3H, arom. CH), 7.18 – 7.49 (m, 4H, arom. CH), 7.58 (s, 1H), 7.68 – 7.69 (m, 1H), 8.09 (s, 1H, N=OH).

LC-MS: m/z = 522 [M + H⁺].

25 Beispiel 11

4-{17-Hydroxy-11β-[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}phenylsulfamat

30 Eine Lösung aus 17-Hydroxy-21-(4-hydroxyphenyl)-11β-[3-(methoxy)phenyl]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-20-in-3-on (200 mg) in Dichlormethan (4 ml) wird mit 2,6-Di-tert-butylpyridin (0.45 ml) und Sulfamoylchlorid (285 mg) bei Rt. unter Argon innerhalb von 4 h bis

zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Reinigung an Kieselgel erhält man einen weißen Schaum (102 mg).

¹H-NMR (siehe Bsp. 2): 0.61 (s, 3H, 18-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.41 (d,

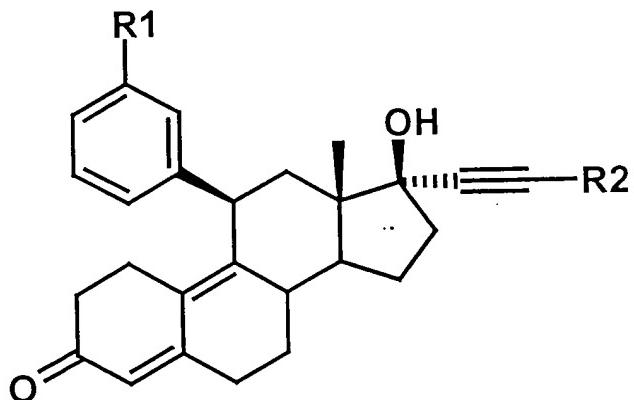
1H, J = 5.5 Hz, 11 α -H), 5.02 (br. s, 2H, NH₂), 5.76 (s, 1H, 4-H), 6.69 –

5 6.80 (m, 3H, arom. CH), 7.18 – 7.50 (m, 5H, arom. CH).

LC-MS: m/z = 572 [M + H⁺].

Patentansprüche

1. Verwendung von Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten mit einer
 5 relativen Bindungsaffinität für die Glucocorticoid-Rezeptor-
 bindung zwischen 85 % und 155 % zu Dexamethason und mit
 einer relativen Bindungsaffinität für die Progesteron-
 Rezeptorbindung zwischen 1 % und 11 % zu Progesteron oder
 10 einer zwischen 14fachen und 150fachen Dissoziation zwischen
 beiden Rezeptortypen zur Herstellung eines Arzneimittels zur
 Prophylaxe und Therapie von Glucocorticoid-bedingtem
 Hypogonadismus, von sexuellen Dysfunktionen und/oder
 15 Infertilität.
- 15 2. 11 β -substituierte Steroide als Glucocorticoid-Rezeptor-
 antagonisten der allgemeinen Formel I



wobei

- R₁ eine Methyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe und
 20 R₂ ein tert. Butylrest, ein sec. Propylalkohol oder sec.
 Propylether oder ein substituierter Phenylring
 ist.

3. 11 β -substituierte Steroide nach den Anspruch 2 ,
 25 nämlich
 21-tert-Butyl-17-hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -
 prega-4,9-dien-20-in-3-on,

Methyl-4-{17-hydroxy-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17 α -
pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}benzoat,
3-{17-Hydroxy-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17 α -
pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}benzaldehyd,
5 4-{17-Hydroxy-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17 α -
pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}phenylacetat,
17-Hydroxy-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-21-(4-pyrrolyl)phenyl-19-
nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
17-Hydroxy-21-(4-hydroxyphenyl)-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-19-
10 nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
17-Hydroxy-21-(4-mesylphenyl)-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-
17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
21-tert-Butyl-17-hydroxy-11 β -(3-ethoxyphenyl)-19-nor-17 α -
pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
15 21-(4-tert-Butylphenyl)-17-hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-
nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
Ethyl(E)-3-[17-hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-3-oxo-19-nor-17 α -
pregna-4,9-dien-20-in-21-yl]isocrotonat,
20 21-(3,5-Difluorophenyl)-17-hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-nor-
17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
21-(3,5-Dimethylphenyl)-17-hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-19-
nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
25 4-{17-Hydroxy-11 β -[3-(methoxy)phenyl]-3-oxo-19-nor-17 α -
pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}phenylsulfamat,
17-Hydroxy-21-(1-hydroxy-1-methylethyl)-11 β -(3-methoxyphenyl)-
19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,
30 3-(17-Hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-11 β -
yl)benzaldehyd,
(E)-3-[17-Hydroxy-11 β -(3-methoxyphenyl)-3-oxo-19-nor-17 α -
pregna-4,9-dien-20-in-21-yl]-benzaldehyd oxim,
17-Hydroxy-21-(1-methoxy-1-methylethyl)-11 β -(3-
methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,

17-Hydroxy-21-(4-mesylphenyl)-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,

17-Hydroxy-21-(4-mesyloxyphenyl)-11 β -(3-methylphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-3-on,

5 4-{17-Hydroxy-11 β -[3-(methylphenyl)]-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-20-in-21-yl}phenylaminoacetat.

4. Verwendung von 11 β -substituierten Steroiden als Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten nach den Ansprüchen 2 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von 10 Glucocorticoid-bedingtem Hypogonadismus, von sexuellen Dysfunktionen und/oder Infertilität.

15 5. Verwendung von Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten nach den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels, wobei die Applikation oral, subkutan, sublingual, in Form eines Inhalators, als Pflaster, Salbe oder Gel erfolgt.

20 6. Verwendung von Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, wobei die zu verabreichende Tagesdosis von 0,01 mg bis 100 mg pro Körergewicht beträgt.

22

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Glucocorticoid-bedingtem Hypogonadismus, von sexuellen Dysfunktionen und/oder Infertilität.

Unter einem "Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten" werden im Sinne der vorliegenden Erfindung Arzneimittel verstanden, die die Wirkung von Glucocorticoiden durch eine bessere und selektivere Bindung an die Glucocorticoid-Rezeptoren kompetitiv hemmen.

Die erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie signifikant besser dissoziiert sind, d.h. sie binden gut am Glucocorticoid-Rezeptor und greifen den Progesteron-Rezeptor nur gering an im Vergleich zu 11 β -(4-Dimethylamino)phenyl-17 β -hydroxy-17 α -propin-1-yl-estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486), einer sehr stark aber wenig selektiv wirkenden Substanz.